

MEDICAL DEVICES AND MATERIALS HAVING ENHANCED MAGNETIC IMAGES VISIBILITY**Publication number:** JP8509141T**Publication date:** 1996-10-01**Inventor:****Applicant:****Classification:**

- International: A61M25/00; A61L27/00; A61L29/00; A61L29/14;
A61L31/00; A61M25/01; A61M25/095; A61M25/00;
A61L27/00; A61L29/00; A61L31/00; A61M25/01;
A61M25/095; (IPC1-7): A61M25/00; A61L27/00;
A61L29/00; A61L31/00

- european: A61L29/14; A61M25/01C8

Application number: JP19940523393T 19940412

Priority number(s): WO1994US04011 19940412; US19930047600
19930414; US19930086789 19930702

Also published as:

WO9423782 (A1) -
EP0750520 (A1)
EP0750520 (A0)
EP0750520 (B1)
AU680248B (B2)

Report a data error here

Abstract not available for JP8509141T

Abstract of corresponding document: **WO9423782**

Catheters and other medical devices include a non-metallic member having paramagnetic ionic particles fixedly incorporated therethrough in order to provide enhanced detectability when viewed by magnetic imaging regardless of the orientation of the non-metallic member in the magnetic field. Catheters are usually formed from polymeric tubing, and the paramagnetic ionic particles are usually formed from paramagnetic ions incorporated with water or other proton-donating fluid into carrier particles, such as zeolites, molecular sieves, clays, synthetic ion exchange resins, and microcapsules. Catheters and other medical devices include a non-metallic member having small iron and/or superparamagnetic particles fixedly incorporated therethrough or thereover in order to provide enhanced detectability when viewed by magnetic imaging. Catheters are usually formed from polymeric tubing, and the iron and/or superparamagnetic particles at or near the surface of the catheter interact with the water protons of the surrounding patient's body to provide image enhancement regardless of the orientation of the polymeric or other non-metallic material in the magnetic field.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-509141

(43)公表日 平成8年(1996)10月1日

(51)Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 M 25/00	3 1 2	9052-4C	A 6 1 M 25/00 3 1 2
A 6 1 L 27/00		7019-4C	A 6 1 L 27/00 U
29/00		7019-4C	29/00 Z
31/00		7019-4C	31/00 Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 40 頁)

(21)出願番号	特願平6-523393	(71)出願人	ファーマサイクリックス、インコーポレイ ティド
(86) (22)出願日	平成6年(1994)4月12日		アメリカ合衆国、カリフォルニア 94086,
(85)翻訳文提出日	平成7年(1995)10月16日		サニーベール、イースト アークス アベ ニュー 995
(86)国際出願番号	P C T / U S 9 4 / 0 4 0 1 1	(72)発明者	ヤング、ステュアート ダブリュ.
(87)国際公開番号	W O 9 4 / 2 3 7 8 2		アメリカ合衆国、カリフォルニア 94028,
(87)国際公開日	平成6年(1994)10月27日		ポートルバレー、ラス ビードラス コー ト 45
(31)優先権主張番号	0 8 / 0 4 7 , 6 0 0	(72)発明者	ミラー、リチャード エー.
(32)優先日	1993年4月14日		アメリカ合衆国、カリフォルニア 94028,
(33)優先権主張国	米国 (U S)		ポートルバレー、オーロン 8
(31)優先権主張番号	0 8 / 0 8 6 , 7 8 9	(74)代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)
(32)優先日	1993年7月2日		最終頁に続く
(33)優先権主張国	米国 (U S)		

(54)【発明の名称】 磁気画像の可視性を強化する医療装置及び材料

(57)【要約】

カテーテル及び他の医療装置は、磁場中での非金属材料の方向に拘らず磁気画像形成により観察されるとき強化された検出能力を提供するためにその全体にわたり固定して取り込まれた常磁性イオン粒子をもつ非金属材料を含む。カテーテルは、普通にはポリマー・チューブ材料から形成され、そして常磁性イオン粒子は、普通には担体粒子、例えばゼオライト、モレキュラー・シーブ、粘土、合成イオン交換樹脂、及びマイクロカプセル中に水又は他のプロトン供与性液と共に取り込まれた常磁性イオンから形成される。カテーテル及び他の医療装置は、画像形成により観察されるとき強化された検出能力を提供するためにその中又はその上の全体にわたり固定して取り込まれた小さな鉄及び／又は超常磁性粒子をもつ非金属材料を含む。カテーテルは、普通にはポリマー・チューブ材料から形成され、そしてそのカテーテルの表面における又は付近における鉄及び／又は超常磁性粒子は、その周りの患者の体の水プロトンも相互作用して、その磁場中でのそのポリマー又は他の非金属材料の方向に拘らず、画像強化を提供する。

【特許請求の範囲】

1. 体内医療手術における使用のための物品であって、その物品が水性環境内に存在するとき磁気画像形成により観察されるとき、その物品の少なくとも一部の検出能力を強化するのに有効な濃度においてその中に固定して取り込まれた常磁性イオン粒子をもつ非金属部材を含んで成り、その強化がその磁場中のその物品の方向に依らないような物品。

2. 非金属部材が長いフレキシブル部材である、請求項1に記載の物品。

3. 長いフレキシブル部材が有機ポリマーから成る、請求項2に記載の物品。

4. 長いフレキシブル部材がチューブ状カテーテルである、請求項3に記載の物品。

5. 物品が、強化された磁気画像をもつカテーテルであって、

その非金属部材が、近位端、遠位端、及びその全体に延びた少なくとも1の管腔をもち、そして有機ポリマーから成るチューブ状部材であり；そして

その常磁性イオン粒子が、磁気画像形成により観察されるとき選択された部分の検出能力を強化するのに十分な濃度において上記チューブ状部材のその選択された部分中に固定して取り込まれている、

ような請求項1に記載の物品。

6. 常磁性イオン粒子が非金属部材の全体にわたり均一に取り込まれる、請求項1, 2, 3, 4、又は5に記載の物品。

7. 常磁性イオン粒子が非金属部材中に不均一に取り込まれる、請求項1, 2, 3, 4、又は5に記載の物品。

8. 常磁性イオン粒子が、チューブ状部材の全体にわたり実質的に均一に取り込まれ、それによりカテーテルの全体が強化された磁気共鳴画像をもつであろう、請求項5に記載の物品。

9. 常磁性イオン粒子が、チューブ状部材中に前選択されたパターンにおいて取り込まれ、それによりカテーテルの部分だけが強化された磁気共鳴画像をもつであろう、請求項5に記載の物品。

10. 前選択されたパターンが、チューブ状部材内に形成された1以上の軸バン

ドを含む、請求項9に記載の物品。

11. 常磁性イオン粒子が、プロトン供与性液を含む担体粒子中に捕獲された常磁性金属イオンを含んで成る、請求項1又は5に記載物品。

12. 捕獲されたイオンが、原子番号21-29, 42, 44、及び58-70をもつ元素から成る群から選ばれる、請求項11に記載の物品。

13. プロトン供与性液が、水、アルコール、グリセロール、スルホン化洗剤、エーテル、アミン、又はイミダゾールである、請求項11に記載の物品。

14. 担体粒子が、天然又は合成のゼオライト、モレキュラー・シーブ、粘土、又は合成イオン交換樹脂である、請求項11に記載の物品。

15. 捕獲されたイオンが、 Gd^{13} であり、プロトン供与性液が、水であり、そしてイオン交換樹脂が、タイプYゼオライトである、請求項11に記載の物品。

16. 非金属部材が、強磁性材料を実質的に含まない、請求項1又は5に記載の物品。

17. 非金属部材が、放射不透明材料をさらに含む、請求項1又は5に記載の物品。

18. 常磁性イオン粒子の濃度が0.1重量%~20重量%のレンジ内

にある、請求項1又は5に記載の物品。

19. 磁場中の物品の方向に拘らず磁気画像形成により可視性である物品を形成するのに有用な組成物であって：

ポリマー・マトリックス材料；及び

そのポリマー・マトリックス材料中に取り込まれた常磁性イオン粒子、
を含んで成る組成物。

20. ポリマー材料が、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリビニルクロライド、ナイロン、ラテックス、シリコーン・ゴム、フッ素化炭化水素、及びオルガノシランから成る群から選ばれた材料を含んで成る、請求項19に記載の組成物。

21. 常磁性イオン粒子が、プロトン供与性液を含む担体粒子中に捕獲された常磁性金属イオンを含んで成る、請求項19又は20に記載の組成物。

22. 捕獲されたイオンが、原子番号21-29, 42, 44、及び58-70をもつ元素か

ら成る群から選ばれる、請求項21に記載の組成物。

23. プロトン供与性液が、水、アルコール、グリセロール、スルホン化洗剤、エーテル、アミン、又はイミダゾールである、請求項21に記載の組成物。

24. 担体粒子が、天然又は合成のゼオライト、モレキュラー・シーブ、粘土、又は合成イオン交換樹脂である、請求項21に記載の組成物。

25. 捕獲されたイオンが、 Gd^{13} であり、そしてイオン交換樹脂が、タイプYゼオライトである、請求項24に記載の組成物。

26. 磁場中のポリマー・チューブの方向に拘らず強化された磁気画像をもつ長いポリマー・チューブの製造方法であって：

常磁性イオン粒子をポリマー材料と併合し；

そしてその併合された粒子とポリマー材料をチューブに形成する、
ことを含んで成る方法。

27. 粒子が、それらがチューブ中に均一に分散されるように連続的に併合される、請求項26に記載の方法。

28. 粒子が、それらがチューブ中に不均一に分散されるように周期的に併合される、請求項26に記載の方法。

29. 形成段階が、昇温下併合された粒子とポリマー材料をエクストルードすることを含んで成る、請求項26、27、又は28に記載の方法。

30. 常磁性イオン粒子が、担体粒子中にプロトン供与性液と一緒に捕獲された常磁性イオンを含んで成り、エクストルージョンが、そのプロトン供与性液がその担体粒子中に残るような条件下で行われる、請求項29に記載の方法。

31. プロトン供与性液が、水又はポリエチレン・グリコールである、請求項30に記載の方法。

32. ポリマー材料が、ポリエチレンを含んで成り、そして常磁性イオン粒子が、ゼオライト中の水と共に存在するガドリニウム・イオンを含んで成る、請求項31に記載の方法。

33. 患者の体内で物品を画像形成する方法であって：

その患者に、その中に固定して取り込まれた常磁性イオン粒子をもつ非金属部

材を含んで成る物品を導入し；そして

磁気画像形成装置を用いてその体を画像形成し、それにより、その物品が、その磁場に対するその物品の方向に拘らず強化された検出能力をもつであろう画像を作り出すであろう、
ことを含んで成る方法。

34. 物品がカテーテルを含んで成る、請求項33に記載の方法。

35. 物品がインプラントを含んで成る、請求項33に記載の方法。

36. 非金属部材が有機ポリマーから成り、そして常磁性イオン粒子が担体粒子中にプロトン供与性液と一緒に捕獲された常磁性金属イオンを含んで成る、請求項33～35のいずれかに記載の方法。

37. プロトン供与性液が水である、請求項36に記載の方法。

38. 担体粒子がイオン交換樹脂である、請求項36に記載の方法。

39. 担体粒子がイオン交換樹脂である、請求項37に記載の方法。

40. 体内医療手術における使用のための物品であって、その物品が水性環境内に存在するとき磁気画像形成により観察されるとき、その物品の少なくとも一部の検出能力を強化するのに有効な濃度において、少なくとも非金属部材において又は付近において固定して取り込まれた20 μ m以下のサイズの鉄粒子をもつ非金属部材を含んで成り、強化がその磁場中のその物品の方向に依らないような物品。

41. 非金属部材が長いフレキシブル部材である、請求項40に記載の物品。

42. 長いフレキシブル部材が有機ポリマーから成る、請求項41に記載の物品。

43. 長いフレキシブル部材がチューブ状カテーテルである、請求項42に記載の物品。

44. 物品が、強化された磁気画像をもつカテーテルであって、

その非金属部材が、近位端、遠位端、及びその全体に延びた少なくとも1の管腔をもち、そして有機ポリマーから成るチューブ状部材であり；そして

その鉄粒子が、そのカテーテルが水性環境中に存在するとき磁気画像形成により観察されるときその部分の検出能力を強化するのに十分な濃度において上記チ

チューブ状部材の少なくとも一部の露出表

面において又はその付近において固定して取り込まれている、
ような請求項40に記載の物品。

45. 鉄粒子が非金属部材の全体にわたり均一に取り込まれる、請求項40、41、
42、43又は44に記載の物品。

46. 鉄粒子が非金属部材中に不均一に取り込まれる、請求項40、41、42、43又
は44に記載の物品。

47. 鉄粒子が、チューブ状部材の全体にわたり実質的に均一に取り込まれ、そ
れによりカテーテルの全体が強化された磁気共鳴画像をもつであろう、請求項44
に記載の物品。

48. 鉄粒子が、チューブ状部材中に前選択されたパターンにおいて取り込まれ
、それによりカテーテルの部分だけが強化された磁気共鳴画像をもつであろう、
請求項44に記載の物品。

49. 前選択されたパターンが、チューブ状部材内に形成された1以上の軸バン
ドを含む、請求項48に記載の物品。

50. 鉄粒子の濃度が、0.001重量%～5重量%のレンジ内にある、請求項44に
記載の物品。

51. 鉄粒子が、非金属部材の露出表面において又はその付近においてのみ存在
する、請求項40又は44に記載の物品。

52. 鉄粒子が、鉄又は酸化鉄を含んで成る、請求項40又は44に記載の物品。

53. 鉄粒子が、50nm未満の平均結晶サイズをもつ超常磁性である、請求項52に
記載の物品。

54. 非金属部材が、20 μ mを上廻る粒子サイズをもつ強磁性材料を実質的に含
まない、請求項40又は44に記載の物品。

55. 非金属部材が、放射不透明材料をさらに含む、請求項40又は44に記載の物
品。

56. 患者の体内に存在するとき磁場中の物品の方向に拘らず磁気

画像形成により可視性である物品を形成するのに有用な組成物であって：

ポリマー・マトリックス材料；及び

そのポリマー・マトリックス材料中に取り込まれた $20\mu\text{m}$ 未満のサイズをもつ鉄粒子、
を含んで成る組成物。

57. ポリマー材料が、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリビニルクロライド、ナイロン、ラテックス、シリコーン・ゴム、フッ素化炭化水素、及びオルガノシランから成る群から選ばれた材料を含んで成る、請求項56に記載の組成物。

58. 鉄粒子が、鉄又は酸化鉄を含んで成る、請求項56又は57に記載の組成物。

59. 鉄粒子が、 50nm 未満のサイズの平均結晶をもつ超常磁性である、請求項56に記載の組成物。

60. 患者の体内に存在するとき磁場中のポリマー・チューブの方向に拘らず強化された磁気画像をもつ長いポリマー・チューブの製造方法であって：

$20\mu\text{m}$ 未満のサイズをもつ鉄粒子をポリマー材料と併合し；

そしてその併合された粒子とポリマー材料をチューブに形成し、少なくともそのチューブの露出表面において又はその付近においてそれらの粒子が固定して取り込まれている、
ことを含んで成る方法。

61. 粒子が、それらがチューブ中に均一に分散されるように連続的に併合される、請求項60に記載の方法。

62. 粒子が、それらがチューブ中に不均一に分散されるように周期的に併合される、請求項60に記載の方法。

63. 粒子が、チューブの外部部分を形成するポリマー材料とだけ

併合される、請求項60に記載の方法。

64. 形成段階が、併合された粒子とポリマー材料をエクストルドすることを含んで成る、請求項60に記載の方法。

65. 鉄粒子が、鉄又は酸化鉄を含んで成る、請求項60、61又は62に記載の方法

66. 鉄粒子が、50nm未満のサイズの平均結晶をもつ超常磁性である、請求項65に記載の方法。

67. ポリマー材料が、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリビニルクロライド、ナイロン、ラテックス、シリコーン・ゴム、フッ素化炭化水素、及びオルガノシランから成る群から選ばれた材料を含んで成る、請求項65に記載の方法。

68. 患者の体内で物品を画像形成する方法であって：

その患者に、少なくともその表面において又はその付近において固定して取り込まれた20 μ m以下のサイズの鉄粒子をもつ非金属部材を含んで成る物品を導入し；そして

磁気画像形成装置を用いてその体を画像形成し、それにより、その物品が、その磁場中でのその物品の方向に拘らず強化された検出能力をもつであろう画像を作り出すであろう、

ことを含んで成る方法。

69. 物品がカテーテルを含んで成る、請求項68に記載の方法。

70. 物品がインプラントを含んで成る、請求項68に記載の方法。

71. 非金属部材が有機ポリマーから成り、そして鉄粒子が、鉄又は酸化鉄を含んで成る、請求項68、69又は70に記載の方法。

72. 鉄粒子が、50nm未満の平均結晶サイズをもつ超常磁性である、請求項72に記載の物品。

73. 非金属部材が水和ポリマーである、請求項1、5、40又は44に記載の物品。

74. ポリマー材料が水和されている、請求項19又は56に記載の組成物。

75. ポリマー材料が水和されている、請求項26、33、60又は68に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

磁気画像の可視性を強化する医療装置及び材料

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、一般的には、患者の体内又は体上に挿入可能且つ移植可能である装置の磁気画像形成に関する。より特に、本発明は、磁気共鳴画像形成 (magnetic resonance imaging) 及び他の画像形成技術により可視化されるときそれらの画像を強化する特性をもつような装置の使用及びその構成に関する。

患者の体内の疾患組織及び体内構造を非侵襲的に画像形成する能力は、最新の医療の実施に対して不可欠になってきた。X-線画像形成、超音波画像形成、X-線コンピュータ連動断層撮影 (X-ray computed tomography)、エミッションCT (emission tomography)、等を含む、さまざまな上記のような非侵襲性の画像形成技術が存在する。本発明にとって特に重要である、磁気共鳴画像形成が患者を通しての2次元の断面画像を提供し、特に腫瘍、水腫 (edema)、梗塞 (infarcts)、感染、等を画像形成するために、柔組織の着色又は灰色のスケールの造影画像を提供することができる。高品質に加えて、磁気共鳴画像 (以下、MRIという。) は、それらが患者を有害な照射に晒さないために望ましい。

MRIを経験する患者は、しばしば、カテーテル、チューブ、インプラント、及びそれらの体内に存在する他の装置をもち、そしてこのような装置の正確な解剖学的な位置は、実質的な臨床学的重要性をもつことができる。不幸なことに、ほとんどのカテーテル及び他の多くの装置は、MRI技術による検出に適当なシグナルを作り出さ

ない有機ポリマーのような材料から成る。特に、ほとんどのポリマーのカテーテルは、それらが高いシグナル強度をもつ組織により取り囲まれない場合、MRI上で明確には識別されることができず、この場合には、それらは、その画像上に暗い空隙を残す。

それ故、周囲組織の性質に拘らず、MRIを使用して観察されるとき強化された検出能力をもつカテーテル及び他の医療装置を提供することが望ましいであろう

。これまで、さまざまなカテーテル装置内で使用されるポリマーチューブ内に強磁性粒子を取り込むことが提案されてきた。これらの強磁性粒子は、このようなチューブのエクストルージョンの間に取り込まれることができるであろうし、そしてMRI下で観察されるとき高いコントラスト画像を提供するであろう。カテーテル中の強磁性粒子の使用は、改善された可視性を提供するであろうし、このような改良は、画像形成において使用される磁場に対してそのカテーテルの相対方向に依存する。特に、この画像強化は、そのカテーテルがその主磁場に対して重要な方向にあるときにだけ生じることが判明している。その磁場に平行な方向にあるとき、画像強化は全くない。強磁性粒子を使用する画像強化は、プロトンとの相互作用には依存しない。従って、カテーテル及び他の医療装置のMRI強化におけるさらなる改良が望ましい。

カテーテル管腔内に常磁性材料を含む液溶液及びゲルを導入することも提案されてきた。この常磁性材料は、その磁場に対する方向に拘らず周囲組織とのコントラストを提供するであろう。これは、先に討議したような強磁性材料の使用に対する1の意味における改良であるけれども、カテーテル内への液又はゲルの取り込みの必要性は、製造の視点から困難であり、そのカテーテルの柔軟性を限定し、そして一般的に、不便である。

しかしながら、カテーテル及び他の医療装置のポリマー材料内に

常磁性材料を直接取り込むことは困難である。なぜなら、常磁性材料、例えば遷移金属イオンは、MRI下の高い造影シグナルを提供するために水又は他のプロトン含有物質の近接を必要とするからである。エクストルードされた材料中への水和遷移金属イオンの取込みは、特にやっかいである。なぜなら、水和の水は高い温度のエクストルージョンの間に容易に失われるであろう。

患者の体内に超常磁性粒子の懸濁液を注射することにより、特定の組織、例えば肝腫瘍のMRIを強調するための方法が提案されている。超常磁性粒子は、当量の常磁性溶質よりも周囲組織との実質的に大きなコントラストを提供し、そして超常磁性粒子の水溶液の形成を伴わずに水に隣接するプロトンと相互作用する。しかしながら、これらの粒子は、上記画像強化を作り出すために、水のプロトン

と直接的に相互作用しなければならない。

これらの理由のために、主磁場に対するその装置の方向に拘らず、磁気共鳴及び他の磁気画像形成下で観察されるとき強化された可視性をもつカテーテル及び他の医療材料を提供することが望ましいであろう。このようなカテーテル及び装置は、液又はゲルの捕獲を必要としてはならず、そして比較的容易に製造されなければならない。常磁性材料、例えば水和遷移金属イオンを、水和の損失を伴わずにカテーテル又は他の医療装置のポリマー成分中に取り込むことが、さらに望ましいであろう。

2. 背景技術の説明

MRIを強化するために強磁性材料を取り込んだ医療材料は、Rubin et al. (1990) Inves. Radiol. 25:1325-1332, 及び米国特許第5,154,179号及び第4,989,608号中に記載されている。Rubin et al. は、強磁性材料を含む上記のようなカテーテルの磁気画像が、そのカテーテルが磁場に平行に配向されたときに強化されないというこ

とを開示している。'179及び'608特許は、このような画像形成をさらに強化するためにカテーテルの管腔内に常磁性剤を取り込んだ水溶液又はゲルを導入することについて、さらに記載している。米国特許第5,127,363号は、MRIにおける画像増白剤又は画像造影剤としてゼオライトにより包まれた常磁性イオンの使用について記載している。上記特許のそれぞれの開示の全てを引用により本明細書中に取り込む。さらに、Contrast Agents, Barry L. Engelstad and Gerald L. Wolf, in MRI, C.V. Mosby, St. Louis, Chapter 9, pages161-181 (1988) は、肝腫瘍の強調 (highlighting) のための超常磁性粒子の使用について記載している。MRI造影剤としての超常磁性及び他の酸化鉄粒子の使用は、Fahlvik et al. (1993) JMRI 3:187-194, 及びChambron et al. (1993) Magn-Reson, Imaging 11:509-519中に記載されている。

発明の要約

i. 常磁性イオン粒子

本発明に従えば、物品、例えばカテーテル及び他の医療装置は、その中に固定

して取り込まれた常磁性イオン粒子をもつ非金属材料を含んで成る。用語“常磁性イオン粒子 (paramagnetic ionic particles)”とは、本明細書中及び添付クレーム中で使用するとき、担体粒子、例えばイオン交換樹脂又はマイクロカプセル内に水又は他のプロトン供与性液と共に取り込まれ又はカプセル化された常磁性カチオンを含んで成る粒子をいう。この非金属膜は、普通には有機ポリマーから成り、そして磁気画像形成法、例えば、磁気共鳴画像形成 (MRI)、磁気共鳴スペクトロスコピー画像形成及びバイオマグネトメトリー (biomagnetometry) により観察されるとき、常磁性イオン粒子の非存在中、僅かに可視性であろう。このような物

品の磁気共鳴シグナル強度が非金属材料の全て又は一部に常磁性イオン粒子を取り込むことによりひじょうに強化されることができることが発見された。特に、好適な常磁性イオン粒子が好適なポリマー材料と併合され、そしてその常磁性金属を介しての画像強化のために不可欠であるプロトン供与性液体の実質的損失を伴ずに、所望の形状、例えばフレキシブル・チューブにエクストルードされることができることが発見された。

特定の態様においては、本発明は、有機ポリマーから成る管状メンバーを含むカテーテルを含んで成る。常磁性イオン粒子は、磁気画像形成技術により観察されるとき検出能力を強化するように選択された濃度においてその管状メンバーの選択された部分内に固定して取り込まれ、そして分散される。常磁性イオン粒子は、カテーテルを通して均一に分散されることができ、又は前選択されたパターン、例えば1以上の周辺バンド又はその管状メンバーの長さに沿って部分的又は全体的に延びた軸バンド内に分散されることができ。

さらなる態様においては、本発明は、強化された磁気画像をもつ長いポリマー・チューブを作るための方法を含んで成る。本法は、本明細書中に定めるような常磁性イオン粒子を、ポリマー材料、例えばポリエチレン、ポリウレタン、塩化ポリビニル、ナイロン、ラテックス、シリコーン・ゴム、ハロゲン化ポリエチレン (例えば、

ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 及び他のテフロン®材料)、

オルガノシリコーン（例えばシラスティック®材料）、等と併合することを含む。この併合された粒子とポリマー材料は、次に常法により、例えば昇温におけるエクストルージョンにより、チューブに形成されることができる。驚くべきことに、常磁性イオン粒子中のプロトン供与性液は、このようなエクストルージョン又は他の製造

段階の間に失われないことが発見された。

さらなる態様においては、本発明は、強化された磁気画像をもつ物品の形成に有用な組成物を含んで成る。この組成物は、ポリマー材料とそのポリマー材料中に固定して取り込まれた常磁性イオン粒子を含んで成る。目下好ましい常磁性粒子は、水和イオン交換樹脂、例えば天然ゼオライト、モレキュラー・シーブ、粘土、及び合成イオン交換樹脂中に取り込まれた常磁性金属イオンである。このような組成物は、先に記載したような長いポリマー・チューブ、及び他の有機ポリマー物品への製造に好適である。

本発明に係る画像形成方法は、その中に固定して取り込まれた常磁性イオン粒子をもつ非金属メンバーを含む粒子を患者の体内に導入することを含んで成る。この体は、磁気画像形成装置、例えば、磁気共鳴画像形成（MRI）装置及び生体磁気画像形成装置を用いて可視化され、そしてその物品は、その画像形成装置に対して全方向において強化された可視性をもつ画像を作り出す。この物品は、カテーテル、インプラント、又は他の慣用の医療装置を含んで成ることができる。普通には、非金属メンバーは、有機ポリマーから成るであろうし、そしてその常磁性イオン粒子は、担体粒子、例えばイオン交換樹脂中にプロトン供与性液体、例えば水と共に捕獲された常磁性金属イオンを含んで成るであろう。

常磁性イオン粒子の使用は、磁気共鳴画像強化のための先の方法及び組成物と比較したとき多くの利点をもつ。このような常磁性イオン粒子を取り込んだ粒子により作られた画像シグナルは、画像コロナの最小のぼけ（minimum blurring）及び最小の存在を伴って、ひじょうに強い。反対に、強磁性粒子の使用は、コロナがその画像人工物内に現われることを引き起こし、その画像領域内の物品の正確な位置を困難にする。その上、本発明により作り出される画像人

工物は、方向に依存せず、等しくきれいな画像を、その磁気共鳴画像形成装置に対するその物品の相対方向に拘らず入手することができる。この常磁性イオンは、ひじょうに高いシグナル強度を提供することができ、そして作り出された画像人工物は、強磁性イオンの使用によるような黒ではなく白又はより輝いたものであろう。これらの常磁性イオン粒子は、常磁性イオンの保持及び比較的多量の水又は他のプロトン供与性液体であって高レベルの画像強化を共に提供するものを提供する。

ii. 小イオン粒子

本発明の他の態様においては、物品、例えばカテーテル及び他の医療装置は、 $20\mu\text{m}$ 以下のひじょうに小さなイオン粒子、好ましくは、その中に固定して取り込まれた超常磁性粒子をもつ非金属メンバーを含んで成る。この非金属メンバーは、普通には有機ポリマーから成り、そしてイオン又は超常磁性粒子の非存在中、磁気画像形成法、例えば磁気共鳴画像形成 (MRI)、磁気共鳴スペクトロスコピー画像形成及びバイオマグネトメトリー (biomagnetometry) により観察されるときほとんど可視性ではないであろう。このような物品の磁気共鳴シグナル強度は、このような鉄及び／又は超常磁性粒子を、この非金属メンバーの全て又は一部に取り込むことにより、ひじょうに強化されることができることが発見された。特に、ポリマー材料に取り込まれ、そして所望の形状、例えばフレキシブル・チューブにエクストルードされた好適な小さな鉄及び／又は超常磁性粒子が、患者の体内に挿入されたとき、その周囲の水プロトンと相互作用して画像強化を作り出すであろうことが発見された。得られた画像強化は、その磁場に対するそのチューブ又は他の物品の相対方向に依らない。これらの粒子の濃度が、それらの粒子と周囲水性液との間の距離を減少させ、それにより周囲水プロトンに対するそ

れらの作用を増幅し、そしてそれ故にその画像強化を増加させるために、その物品の外側又は内側の露出表面における又は付近に、限定され又は濃縮されることが、しばしば望ましい。従って、目下好ましい態様においては、これらの粒子は、少なくともその物品の露出表面において又はその付近に分散される。“露出表

面”は、従って、その表面が水性媒質、普通には体液又は組織に、その装置の正常な使用の間に、晒されるようになるであろうことを意味する。

特定の態様においては、本発明は、有機ポリマーから成るチューブ部材を含むカテーテルを含んで成る。超常磁性又は小さな鉄粒子が、そのチューブ部材が患者の体内にあるとき、その磁場内のそのチューブ部材の方向に拘らず、磁気共鳴画像形成技術による検出能力を強化するために選択された濃度においてそのチューブ部材の選択された部分内に固定して取り込まれ、そして分散される。これらの粒子は、そのカテーテルじゅうに均一に分散されることができ、又は前選択されたパターン、例えばそのチューブ部材の長さに沿って部分的に又は全体的に延びた周囲バンド又は軸バンド内に分散されることができる。これらの粒子の分散が、そのカテーテルの外部又は内部露出表面において又は付近で限定され又は濃縮されることがしばしば望ましい。従って、目下好ましい態様においては、その小さな鉄粒子が少なくとも露出表面において又は付近において分散されることが望ましい。この露出表面は、カテーテルの管腔内に小分けされた体液又は液に露出されるようになる表面であろう。

さらなる態様においては、本発明は、強化された磁気画像をもつ長いポリマー・チューブを作るための方法を含んで成る。この方法は、小さな鉄及び／又は超常磁性粒子を、ポリマー材料、例えばポリエチレン、ポリウレタン、塩化ポリビニル、ナイロン、ラテックス、シリコーン・ゴム、ハロゲン化ポリエチレン（例えば、ポリテ

トラフルオロエチレン（PTFE）及び他のテフロン®材料）、オノガノシリコーン（例えば、シラスティック®材料）、等とを併合する

ことを含んで成る。この併合された粒子とポリマー材料は次に常法、例えばエクストルージョンによりチューブに形成されることができる。粒子を直接的に、製造後の粒子の外部に含浸させ、又はその上に粒子をコートすることもできる。驚くべきことに、そのチューブの表面に、その上に、又はひじょうに近くに、位置する鉄及び／又は超常磁性粒子が、周囲の患者の体の水プロトンと相互作用して

超常磁性磁気画像強化を作り出すであろうことが発見された。この画像強化は、磁場の方向に非依存性であることも発見された。

さらなる態様においては、本発明は、強化された磁気画像をもつ物品を形成するのに有用な組成物を含んで成る。これらの組成物は、ポリマー材料及びその中に固定して取り込まれた小さな鉄及び／又は超常磁性粒子を含んで成る。このような組成物は、先に記載したような長いポリマー・チューブ、及び他の有機ポリマー物品への製造に好適である。本発明に係る画像形成方向は、患者の体内に、その上又はその中に固定して取り込まれた小さな鉄及び／又は超常磁性粒子をもつ非金属メンバーを含む物品を導入することを含んで成る。体は、磁気画像形成装置、例えば磁気共鳴画像形成装置又は生体磁気画像形成装置を用いて観察され、そしてこの物品は、その画像形成装置に対して全方向において強化された可視性をもつ画像を作り出す。この物品は、カテーテル、インプラント、又は他の慣用の医療装置を含んで成ることができる。普通には、非金属部材は、有機ポリマーから成るであろうし、そして小さな鉄及び／又は超常磁性粒子は、その中に分散され、好ましくは、その表面付近に濃縮され、又はその上にコートされるであろう。

小さな鉄及び／又は超常磁性粒子の使用は、磁気画像強化のため

の先の方法及び組成物に比べたとき、多くの利点をもつ。このような超常磁性粒子を取り込んだ物品により作られた画像シグナルは、ひじょうに強い。その上、本発明により作られた画像は、方向非依存性であり、その磁気共鳴画像形成装置に対するその物品の相対方向に拘らず、きれいな画像を入手できる。この超常磁性の挙動はひじょうに高いシグナル強度を提供し、そして作り出された画像シグナルは、より大きな強磁性粒子の使用により作り出される白と黒の人工物よりもむしろ白又は輝いたものであろう。この物品の表面における又はその近くの超常磁性粒子は、周囲の患者の体の水プロトンと相互作用し、常磁性イオンによる画像強化のために必要とされてきたような、カテーテルそれ自体への液体溶液又はゲルを取り込む必要性を取り除く。

本発明の性質及び利点のさらなる理解は、本明細書及び図面の残りの部分を参

照することにより明らかになるであろう。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の原理に従って構築された、フレキシブル・ポリマー本体を含んで成るサンプル排出又は濯流カテーテルを表す。

図2は、図1のカテーテルの断面を表し、常磁性イオン又はイオン粒子が、その全体に均一に分散されるよりも軸ストライプ内に濃縮されている。

好ましい態様の説明

本発明は、磁気画像形成手順の間に他の方法で識別するのが困難であろう多種多様の挿入可能且つ移植可能な医療装置の磁気画像の強化のために有用である。磁気画像は、公知の磁気画像形成技術、例えば磁気共鳴画像形成 (MRI)、磁気共鳴スペクトロスコピー画像

形成 (magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI))、及びバイオマグネットメトリー (biomagnetometry) により作り出されるであろう (例えば、Mosha ge et al. (1991) Radiology 180: 685, 及び Scheider et al. (1990) Radiology 176: 825)。本発明は、慣用のカテーテル、飼養チューブ、排出チューブ、シャント、及びポリマー・チューブを含んで成る他の装置、並びに例えば、縫合又は生検のための介在装置、であって一次的に患者の体の管腔又は組織に導入されることができるものを修飾するために、特に有用である。本発明はまた、本装置の存在及び位置がその後の磁気画像形成手順の間に容易に識別されることが望ましい場合に、永久的に移植可能な装置、例えば関節及び他の補てつ物、胸インプラント、ペースメーカー、薬物注射口、小児科の心間装置、ドラッグ・デリバリー装置、等の部分又は成分を修飾するのにも好適であろう。

本発明の物品又は装置は、普通には本装置の主要成分を含んで成るであろう非金属元素を含むであろう。単純なチューブ装置の場合には、この非金属元素は、その装置の主要体を定めるポリマー・チューブであろう。より複雑な装置の場合においては、この非金属元素は、磁気画像形成の下で可視性を強化することが望ましいいづれかの成分であることができる。このような非金属成分は、普通には有機ポリマーから成るであろうが、所望の磁気共鳴画像形成人工物を作り出さず

、そして以下により詳細に記載するように、常磁性イオン粒子又は本発明に係る小さな鉄及び／又は超常磁性粒子を取り込むために修飾されることができる、セラミック、コンポジット、又はいずれかの他の生体適合性材料であることもできる。例示的な有機ポリマーは、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリビニルクロライド、ナイロン、ラテックス、シリコーン・ゴム、ハロゲン化ポリエチレン（例えばポリテトラフルオロエチレン（PTFE）及び他のテ

フロン®材料）、オルガノシリコーン（例えばシラスティック®材

料）、等から成る群からのものである。しかしながら、このリストは網羅的であると意味されず、そして多種多様な他のポリマーを、本発明に係る非金属元素を作るために使用することができるであろう。

本発明の1の態様においては、ポリマーは、約0.001重量%～約50重量%、好ましくは、約5重量%～約20重量%の水含量をもつ水和ポリマー材料である。この水和ポリマーは、増加された磁気画像強化を提供するために取り込まれた常磁性イオン又は小さな鉄及び／又は超常磁性粒子に近傍内のポリマー・マトリックス内に追加の水を提供する。

本発明に係る非金属元素及び物品は、普通には、強磁性粒子、及び特に、 $20\mu\text{m}$ より大きなサイズをもつ強磁性粒子を実質的に含まないであろう。このような強磁性粒子は、本発明に係る磁気画像強化を提供するために不必要であり、そしてそれらの除去は、それらの使用に伴い先に観察されたぼけ（blurring）及び画像コロナ効果（image corona effect）を減少又は回避するであろう。Rubin et al. (1990), 前掲参照。

本発明に係る非金属元素及び物品は、場合により、X-線走査及び関連技術、例えばフルオロスコーピー（fluoroscopy）、コンピュータ連動断層撮影、等の下でそれらの画像を強化するための放射不透明材料を含んで成ることができる。一般的には、放射不透明材料は、ストリップ、バンド等の形態で、均一又は局在領域内のいずれかにおいて、その装置に取り込まれ又は含浸されることができる。好適な放射不透明材料は、米国特許第3,529,633号；第3,608,555号；及び第2,85

9,915号（これらの開示を引用により本明細書中に取り込む）中に記載されたような、バリウム、ビスマス、及び他の放

射濃密塩を含む、本発明に係る常磁性イオン粒子を完全に相殺することができることが発見されている硫酸バリウム、又は他のバリウム塩の使用が好ましい。医療装置上に別個の放射不透明性マーカーを置くこと、例えば、カテーテル・チューブの周りに放射不透明な金又は白金のバンドを置くこともできるであろう。

本発明に係る常磁性イオン粒子は、担体粒子内にプロトン-供与性液と共に取り込まれた又はカプセル化された常磁性カチオンを含んで成るであろう。この常磁性イオンは、常磁性特性を示すいずれかの金属イオンであることができ、典型的には、原子番号、21-29, 42, 44, 及び58-70の元素である。例示的な遷移金属カチオンは、 Gd^{+3} , V^{+4} , V^{+3} , Cu^{+2} , Ni^{+2} , Cr^{+3} , Co^{+3} , Co^{+2} , Cr^{+3} , Fe^{+3} , Fe^{+2} 、等を含む。これらのカチオンは、正常には、相手のイオンとして硫酸塩、塩酸塩、酢酸塩、硝酸塩を含む、塩の形態であろう。

本発明における使用に好適なプロトン-供与性液は、磁気共鳴画像を構築するために観察可能なプロトンを提供するような液体材料である。好適なプロトン-供与性液は、非限定的に、水、アルコール、例えばグリコール（例えばプロピレン・グリコール、ポリエチレン・グリコール及びエチレン・グリコール）、グリセロール、洗剤、例えばスルホン化合物、エーテル、例えばグリム及びジグリム、アミン、イミダゾール、及びTrisを含む。1の目下好ましい態様においては、プロトン-供与性液は水の沸点に等しい、より好ましくは、これよりも高い沸点をもつ。目下好ましいプロトン供与性液は水及びポリエチレン・グリコールである。

常磁性イオン粒子を含んで成る担体粒子は、本発明に係る方法に従って画像強化された物品の製造の間にその常磁性イオンを包み込み且つ保護し、そしてそのプロトン-供与性液の近傍内でその常磁

性イオンを維持するであろう。この担体粒子は、普通には、この製造工程の条件下で常磁性イオン及び液を結合することができる電荷をもったイオン交換樹脂で

あろう。好適な担体粒子は、天然及び合成のゼオライト及び他のモレキュラー・シーブ、粘土、及び他の微細網状のイオン交換樹脂であって、その常磁性イオン及びプロトン-供与性液を捕獲し且つ結合することができるものを含む。

本発明の実施のために特に有用な担体粒子は、常磁性イオンの捕獲のために使用されることができる多数の実施例が存在するゼオライトを含む。特に有用なのは、合成ゼオライト、タイプA、タイプX、タイプY、及び天然のゼオライトZSM-5であって、Breck, Zeolite Molecular Sieves, Krieger Publishing Company, Malabar, Florida (1984) 及び米国特許第4,388,285号（この全開示を引用により本明細書中に取り込む）中に記載されたようなものである。ゼオライトに類似の材料が、上記担体粒子として使用されることができる。例えばモレキュラー・シーブであってゼオライトに構造的に類似するもの、そして特に、イオン交換特性を有するようなモレキュラーシーブを、ゼオライトと同様に使用することができる。

担体粒子としての使用に特に好適な粘土は、スメクタイト粘土 (smectite clays) の一般クラスを含み、この中でヘクトライト (Hectorite) 及びモンモリロナイト (montmorillonite) 粘土が例である（米国特許第5,277,896号（この全開示を引用により本明細書中に取り込む）を参照のこと）。

例示的な合成イオン交換樹脂粒子は、米国特許第4,297,270号；第4,256,840号；第4,224,415号；第4,382,124号；及び第4,501,826号（この全開示を引用により本明細書中に取り込む）中に記載されている。

ゼオライト-又は粘土に包み込まれた“自由な (free)” 磁気金属

イオンに加えて、有用な画像形成組成物がゼオライト-又は粘土に包み込まれた金属イオン・キレート錯体から得られることができることが発見された。上記常磁性イオン・キレートは、その場で、すなわち、そのイオンが上記ゼオライト又は粘土内に包み込まれた後に形成されることができ、又は金属イオン錯体は、金属イオン・キレートの周りにゼオライト又は粘土を合成することにより包み込まれることができる。ナトリウム・タイプA及びタイプXゼオライトは、8-ヒドロキシキノリン、ジピコニリン酸及びフタル酸のガドリニウム (III) 錯体の周

りに容易に形成する。他の好適なリガンドは、サリチルアミド、サリチル酸、アントラニル酸、ピピリジン、テルピリジン、フェナントロリン、エチレンジアミン-ビス（サリチルアルデヒド）エチレンジアミン、エチレンジアミン・二酢酸、テキサフィリン（texaphyrins）（米国特許第4,935,498号及び第5,252,720号中に記載されているもの）、等を含むことができる。キレート化された常磁性核種は、一般的な規則により、その遊離イオンよりも大きく、そしてそれ故、そのゼオライト構造内のより大きな空間内に置かれなければならない。結果として、この常磁性イオンは、より小さな空間内に置かれたイオンよりも水又は他のプロトン供与性液により接近することができる。米国特許第5,277,896号及びPCT公開WO 92/10213（これらの全開示を引用により本明細書中に取り込む）を参照のこと。

常磁性イオン及びプロトン供与性液を含むイオン交換樹脂担体粒子は、場合により、好適な材料、普通にはポリマーによりコート又はカプセル化されて、殻（shell）又はフィルム（film）を形成して、本発明に係る装置又は物品の製造の間にその常磁性イオン及びその関連プロトン供与性液をさらに包み込み、そして保護することができる。コーティングとしての使用に好適なポリマーは、非限定的

に、セルロース・エステル、例えばヒドロキシプロピル・セルロース及びヒドロキシプロピル・メチルセルロース；アクリル酸、例えばメタクリレート及びメチルメタクリレート・コポリマー、及び酸イオン性基とのメタクリル酸エステル・コポリマー；エチルセルロース単独又はセルロース・エステルとの組合せにおけるエチルセルロース；酢酸セルロース；ヒドロキシプロピル・メチルセルロース・フタレート；ポリビニル・アセテート・フタレート；セルロース・アセテート・フタレート；シェラック；ゼイン；等を含むことができる。コーティング方法は、決定的ではなく、そしてそのコーティングは、それ自体公知の方法、例えばスプレーコーティング、スピナーコーティング、デポジションコーティング、溶媒蒸発、コアセルベーション（coacervation）及び他のカプセル化手順、等により行われることができる。

担体粒子は、あるいは、数滴の常磁性イオン及びプロトン-供与性液を取り囲み、そして包み込む薄いコーティングを含んで成るマイクロカプセルであることができる。このようなマイクロカプセル及びそれらの調製は、本分野においてよく知られている。

これらの常磁性イオンは、慣用技術により担体粒子に取り込まれることができるであろう。例えば、その担体粒子がイオン交換樹脂である場合には、典型的には、それらの常磁性イオンは、水性又は他のプロトン-供与性液中で、中程度の温度、典型的には、室温～40℃において、長い期間、典型的には、2～24時間、そのイオン交換樹脂も混合されるであろう。この混合物は攪拌され、そしてそれらの常磁性イオンは、一定時間そのイオン交換樹脂の細孔性構造内に取り込まれるであろう。典型的には、これらのイオン交換樹脂は、0.1重量%～20重量%の常磁性イオン、典型的には0.5重量%～15重量%の、普通には1重量%～10重量%の常磁性イオンを含むよ

うロードされることができる。これらのイオン交換樹脂は、典型的には、その樹脂の性質に依存して、10重量%～30重量%の水を含むであろう。得られた懸濁液を、濾過し、そして洗浄して、残った常磁性イオン及び／又はカチオンのいずれをも除去することができる。得られた常磁性イオン粒子は、以下に記載する方法による本発明に係る物品内への取り込みに好適である。

この担体粒子がマイクロカプセルである場合、このマイクロカプセルは、公知の手順、例えばコアセルベーション、相分離、界面重合又は静電気的方法により調製されることができる。例えば、常磁性イオン及びプロトン-供与性液は、一緒に混合され、そしてその溶液は次に、実質的に非相溶性であり2相系を形成する液体中に細かく分散される。従って、このプロトン供与性液が水である場合、この非相溶性の液は、好ましくは、油中水エマルジョンを作り出すために有機溶媒であろう。この非相溶性液は、壁を作ることができるポリマー又は他の好適なコーティング材料を含む。この系は、所望の滴サイズのイオン/液が得られるまで攪拌される。その後、この系を処理して、その壁形成材料が溶液から現われ、そしてイオン/液のそれぞれの滴の周りに析出することを引き起こし、これによ

り、細かく分散されたイオン含有内相の周りのカプセル殻の形成が生じて、マイクロカプセルを得る。使用される壁形成材料に依存して、溶解性から不溶性への転移が、本分野において公知のさまざまな段階、例えば、加熱及び／又は冷却、pH調整、上記壁形成材料と反応して高分子量生成物を作る置換基（単数又は複数）の添加、又は硬化触媒の添加により、開始され、そして終結されることができる。この壁形成材料は、本明細書中に討議するように、本発明に係る物品の製造の条件下で熔融又は溶解しないように選ばなければならない。

特に好ましい常磁性イオン粒子は、約2重量%～10重量%の金属イオンのレンジ内の金属イオンのローディングにおいて、タイプY合成ゼオライト中に取り込まれた3価のガドリニウムである。好ましい3価のガドリニウム-タイプA、-タイプX及び-タイプYゼオライト凝集体の特定の製造方法は、米国特許第5, 122, 363号（この全開示を引用により本明細書中に取り込む）中に記載されている。

これらの常磁性イオン粒子は、製造の間に本発明に係る粒子の非金属部材内に固定して、取り込まれるであろう。“固定して取り込まれる（fixedly incorporated）”は、プロトン-供与性液を含む常磁性イオン粒子が、その非金属部材の材料マトリックス中に直接的に分散されることを意味する。これは、さまざまな慣用の技術、例えば含浸、ラミネーション、コーティング、配合、等により達成されることができる。有機ポリマーの場合においては、固定された取り込みは、その常磁性イオン粒子を、それを所望の物品に形成する前に好適なポリマー材料と併合することにより、典型的には、エクストルージョン、射出成型、等により行われるであろう。本発明に係る常磁性イオン粒子の固定された取り込みは、先に討議したような米国特許第5, 154, 179号及び第4, 989, 608号中に教示されたようなカテーテル内に導入されることができながカテーテルそれ自体のポリマー材料中に取り込まれることができない常磁性材料の液又はゲル形態の一時的な導入とは異なるものである。

これらの常磁性イオン粒子は、所望の画像強化を達成するのに十分な量又は濃度において非金属部材中に取り込まれるであろう。特定の量又は濃度は、その担

体中の常磁性イオンの濃度、その非金属材料の性質、及びさまざまな他の要因に依存するであろうが、普通には、0.1重量%~20重量%のレンジ内、より普通には1重量%~

10重量%のレンジ内、そしてしばしば1重量%~5重量%のレンジ内にあるであろう。

例示的なフレキシブル・チューブは、慣用のエクストルージョン装置及び技術を使用する本発明に係る方法に従って製造されることができる。このようなエクストルuderは、ポリマー材料を使用し、そして熱及び圧力を加えることにより、それらの材料を所望の直径、壁厚、等をもつ連続長のチューブ材料に形成する。本発明に係る常磁性イオン粒子は、そのイオン粒子をエクストルージョンに先立ってポリマー出発材料と単に混合することにより、上記のチューブに取り込まれることができる。従ってこれらの常磁性イオンの均一な分散は、所望の重量及び濃度においてそのポリマー材料中でイオン含有担体粒子を完全混合し、そしてそれに分散させ、そしてその混合物を（普通には270° F (132℃) ~380° F (193℃) のレンジ内の昇温において）他の慣用のやり方でエクストルードし、このように、そのチューブの全体にわたる常磁性イオンの均一分散をもたらすことにより、達成されることができる。

あるいは、そのチューブの一部だけ、例えば遠位部分だけ、又は、そのチューブに沿って軸方向に隔離された複数の周囲バンド内にだけに常磁性イオンを提供することができる。常磁性イオンの上記の長さ及び/又はバンドの提供は、ポリマー材料中に常磁性イオン粒子を周期的に導入することにより達成されることができる。さらに別のものとして、これらの常磁性イオンは、そのフレキシブル・チューブの軸線又はストライプに沿って、例えばそれがエクストルードされるときそのチューブの1の周囲領域においてそのエクストルuder内に常磁性イオン粒子を導入することにより、提供されることができる。

（例えば、米国特許第5,154,179号及びRubin et al. (1990) 前

掲中の開示された）従来の方法とは異なり、1の態様における本発明は、20 μ m

以下のサイズのひじょうに小さな鉄 (Fe_2O_3 , Fe_3O_4 、及び鉄単体) 粒子、例えば超常磁性酸化鉄粒子の取り込みであって、多数 (高濃度) がカテーテル又は他の装置の内部表面又は外部表面付近に存在することを可能にするものに依る。かなり多数の粒子がこれらの位置に存在するとき、それらは、隣接水プロトンの緩和時間をかなり短縮することができる。このような高表面濃度の鉄粒子の効果は、カテーテル又は他の装置の管腔内に、そしてその外部表面に隣接して含まれる水の増加したシグナル強度を引き起こし、そしてこの増加したシグナル強度が、その外部磁場に垂直であるか又は平行であるかに拘らず、そのカテーテルの全方向において観察されるということである。これに反して、米国特許第5, 154, 179号及びRubin et al. (1990) のカテーテルは、そのMR場に平行な方向にあるときには画像強化を全く示さない。従って、使用される粒子サイズは強磁性酸化鉄粒子の表面濃度を減少させるのに十分に大きなものであったと信じられる。

本発明に係る $1\ \mu\text{m}$ 未満のサイズの酸化鉄粒子により調製されたカテーテルは、カテーテルの管腔内の水の増加したシグナル強度を作り出す。この現象は、そのカテーテルが静磁場に平行であるとき、その酸化鉄粒子の濃度に逆比例することが発見されたが、そのカテーテルがその外部磁場に対して垂直にあるとき、その最高シグナル強度が0.5重量/容量%において生じた。この現象は、明らかにカテーテルが外部磁場に対して垂直であるときに増加した磁化率効果に関する (以下の実験セクション中の表2を参照のこと。)。

重要な決定要因は、そのカテーテルの表面上に分散された粒子の数であるようである。そのカテーテルの全体にわたる比較的小さな粒子の均一分散は、そのカテーテルの壁自体の内の磁化率効果を緩

和するであろう (米国特許第5, 154, 179号及びRubin et al. (1990) 前掲中に記載された人工物)。他の重要な差異は、カテーテルを同定するのに有用なシグナルがそのカテーテルの表面に隣接する水プロトンに対する小さな酸化鉄粒子の影響により作り出されるということである。この有用なシグナルは、Rubin et al 中に記載されたような大きな強磁性鉄粒子によっては存在しない。

鉄粒子のサイズ分布は明らかに超常磁性の単ドメイン領域の粒子 (例えば<

50nm) を包含するけれども、この効果は、サイズ $1\text{ }\mu\text{m}$ 未満である鉄粒子によっても生じる。適当な配合により、この効果は、サイズ $20\text{ }\mu\text{m}$ までの粒子によって生じなければならない。本明細書中に使用するとき、粒子サイズとは、慣用技術、例えばミクロンのオーダーに基づくサイズの粒子についてのレーザー光散乱及びナノメーターのオーダーに基づくサイズのより小さな粒子についてのX-線散乱により測定された平均粒子サイズをいう。このような測定技術は、本分野においてよく知られている。便利には、所望のサイズ・レンジ内の鉄及び酸化鉄粒子を、販売者、例えばAldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin 53201から商業的に得ることができる。

より大きな鉄粒子は、それぞれの中心の磁気モーメントを増加させ、そしてそれ故磁化率人工物を増加させる。しかしながら、かなりの重量のために、より大きな粒子サイズは、そのカテーテルの外部又は内部表面に沿って存在する粒子の数を減少させ、そしてそれ故に、そのカテーテルの表面付近に存在する水プロトンに対するそれらの粒子の影響を減少させる。超常磁性レンジ内の及び約 $20\text{ }\mu\text{m}$ までのより小さな酸化鉄粒子は、そのカテーテルの壁内の磁化率の差異を減少させるであろうし、そしてそのカテーテル表面に沿ってより多くの粒子を提供し、それによりカテーテル表面に隣接する水

分子内の緩和時間を短くする力を増加させて、その主磁場に対する全方向において画像強化を提供する。

本発明に係る好ましい超常磁性粒子は、超常磁性特性を示すいずれかの単一ドメインサイズの粒子であることができ、典型的には酸化鉄である。例示的な化合物は、 Fe_2O_3 、 Fe_3O_4 、及び鉄単体であって、それぞれ約 5 nm 以下の結晶サイズをもつものを含み、好ましくは約 1 nm ～ 3 nm のレンジ内にある。好ましい超常磁性粒子を製造するための特定の方法は、Chambon et al. (1993) Magnetic Resonance Imaging 11: 509-519, (この開示全体を引用により本明細書中に取り込む) 中に記載されている。

これらの超常磁性及び／又は他の小さな鉄粒子は、製造の間に本発明に係る物品の非金属部材の体内又はその表面上に固定して取り込まれるであろう。“固定

して取り込まれる (fixedly incorporated) ” は、それらの粒子が、その非金属材料の材料マトリックス内に分散されるか又は他の方法で直接的に取り込まれるか又はその上にコートされることを意味する。これは、さまざまな慣用技術、例えばエクストルージョン、含浸、配合、ラミネーション、コーティング、塗装、ケミカル・ペーパー・デポジション (CVD)、等により達成されることができる。有機ポリマーの場合においては、その材料マトリックス内への固定された取り込みは、好ましくは、それを所望の物品に形成する前に好適なポリマー材料と上記の小さな鉄及び／又は超常磁性粒子を併合することにより、典型的には、エクストルージョン、射出成型、等により達成されるであろう。あるいは、これらの粒子は、慣用のコーティング技術、例えば、その物品の外側をカバーするために乾燥又は硬化 (例えば架橋) されることができる液相中のそれらの粒子の懸濁液を適用することにより、その物品上をコート又は層化されることができる。

これらの超常磁性及び／又は他の小さな鉄粒子は、所望の画像強化を達成するのに十分な量又は濃度においてその非金属材料中に取り込まれるであろう。その特定の量又は濃度は、その磁気粒子の強度、その非金属材料の性質、及びさまざまな他の要因に依存するが、普通には0.001重量%～1重量%のレンジ内、より普通には0.01重量%～0.5重量%のレンジ内、そしてしばしばそれらの粒子が均一に分散されるとき0.1重量%～0.5重量%のレンジ内にあるであろう。それらの粒子がその物品の外部表面において又は付近において適用又は濃縮されるとき、より低い総濃度を、使用することができる。

これらの鉄粒子はその非金属材料の全容量の全体に分散される必要はない。なぜなら、それらはその表面において又はその付近においてのみ作用するからである。特に、これらの超常磁性及び小さな鉄粒子は、周囲の水性及び体液、例えば体液、例えば血液、流出物、等中の水素原子の緩和時間を短かくすることにより作用する。しかしながら、この効果は、限定された距離にわたり作用し、その外部及び／又は内部表面から約5 μm 、好ましくは約50nmの深さまでに存在する粒子だけが有効であろう。従って特定の態様においては、超常磁性及び他の小さな鉄粒子は、好ましくは、その非金属材料の上記のような外部領域内に局在化され

又は濃縮される。

例示的なフレキシブル・チューブは、慣用のエクストルージョン装置及び技術を用いる本発明の方法に従って製造されることができる。このようなエクストルuderは、ポリマー材料を使用し、そして熱及び圧力を加えることにより、このポリマーを、所望の直径、壁厚、等をもつ連続長のチューブ材料に形成する。本発明に係る小さな鉄及び／又は超常磁性粒子は、エクストルージョンに先立ってこれらの粒子とポリマー出発材料を単に混合することによりこのよ

うなチューブに取り込まれることができる。従って、これらの粒子の均一な分散は、所望の重量及び濃度においてこのポリマー材料中にこれらの粒子を完全に混合し、そして分散させ、そして他の慣用のやり方でその混合物をエクストルードし、これにより、そのチューブの全体にわたり小さな鉄及び／又は超常磁性粒子の均一分散をもたらすことにより達成されることができる。

あるいは、そのチューブの部分、例えば遠位部分中に、又はそのチューブに沿って軸方向に隔離された複数の周囲バンド中に、又はその装置の外部表面の一部又は全部にわたり配置された環状フィルム又は層中にだけ小さな鉄及び／又は超常磁性材料を提供することができる。粒子のこのような長さ及び／又はバンドの提供は、上記ポリマー中に小さな鉄及び／又は超常磁性粒子を周期的に取り込むことにより達成されることができる。さらに他のものとして、この小さな鉄及び／又は超常磁性粒子を、上記フレキシブル・チューブ材料の軸線又はストライプに沿って、例えばそれらの粒子を、それがエクストルードされる時そのチューブの1の周囲領域においてそのエクストルuder内にそれらの粒子を導入することにより、導入することができる。環状層は、エクストルード時又はその仕上げチューブをコーティングすることによりエクストルージョンの後に導入されることができる。

図1を参照して、本発明の原理に従って構築した例示的なカテーテル装置について説明する。このカテーテル(10)は、フレキシブル・ポリマー・チューブ(12)の形態において長い本体を含んで成る。このチューブは、先に記載した技術のいずれかにより形成されることができ、そして外側にひらいた円錐状の近位端

(14) 及び一般的にシールされたブラント端 (16) を含む。複数の吸引／灌流口 (18) が、そのカテーテルの遠位端付近に形成され、軸管腔 (20)

が、上記近位端 (14) を介して液が上記口 (18) を通して導入又は吸引されることを許容する。従って、このカテーテル (10) は、排出カテーテル、灌流カテーテル、等として有用である。図1の1の態様においては、常磁性イオン粒子は、カテーテル (10) のポリマー材料中に固定して取り込まれ、そして均一に分散される。あるいは、図1の他の態様においては、小さな鉄及び／又は超常磁性粒子が、少なくともそのカテーテルの露出表面又は付近において、例えばそのカテーテルの外側表面 (13)、及び／又は管腔 (20) の周りの内部表面 (19) においてそのポリマー材料中に固定して取り込まれ、そして分散される。

図2中に示すように、図1のカテーテル (10) は、その長さに沿って軸方向に走る常磁性イオン粒子又は小さな鉄及び／又は超常磁性粒子の単一ストライプ (22) だけを含むように製造されることができる。このストライプ (22) は、先に記載したように、エクストルーダーの周囲付近に選択的にそれらの粒子を導入することにより形成されることができる。

本発明に係る方法及び医療装置、例えばフレキシブル・チューブは、さまざまな他のタイプ、例えば血管形成カテーテル、アテローム切除カテーテル (atherectomy)、イントロデューサー・シース (introducer sheaths)、心間カテーテル、等を形成するために使用されることができる。

以下の実施例は、限定のためでなく、説明のために提供する。

実施例1

常磁性イオン粒子の調製

塩化ナトリウム (29.2 g) を 1 l の蒸留水に溶解した。50 g の LZ-Y54 ゼオライト (UOP, Des Plaines, IL) を次に上記溶液に添加し、そして 12~24 時間攪拌した。水和ゼオライトを吸引濾過により集

め、そしてその濾液が塩化物イオンについて陰性とテストされるまで蒸留水で洗浄した。この水和ゼオライトを 1 l の蒸留水に移し、そしてその pH を 0.1N HCl

の添加により4.8に調整した。 $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (16.0 g) を500mLの蒸留水に溶解し、そしてそのゼオライト懸濁液に添加し、これを次に3～6時間攪拌した。この固体を吸引濾過により集め、そして蒸留水で洗浄した。得られた常磁性イオン粒子を次に風乾した。サンプルを採取し、そして水分含量及びガドリウム含量について検定した。典型的には、LZ-Y54ゼオライトは約8.5%ガドリウムと20-25%水を含んでいた他のゼオライト、例えばCBV-720 (PQ Corporation, Valley Forge, PA) は類似の手順に従って調製されることができ、より低いガドリウム重量、典型的には約1.5%ガドリウムと10-15%水を提供することが発見された。

カテーテルの調製

カテーテルの調製を、先に調製したLZ-Y54常磁性イオン粒子 (1% (w/w) 水) を低密度ポリエチレン中に手で混合することにより行った。この混合物を、Harrel Extruder (Norwalk, CT) を用いて280° F (138°C) においてエクストルーディングして、チューブ部材を形成した。

材料の磁気共鳴画像形成

先に記載したように調製した2つのカテーテルを、試験管内の水の中へ完全に浸め、そして1.5Tesla MRIスキャナー (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) 内に置かれた試験管ラック内に垂直に置いた。対照管 (常磁性イオン粒子を含まない)、並びに空気及び水標準も上記ラック内に置いた。シグナル強度及び標準偏差を、着目の領域 (ROI's) 内で測定し、そしてその結果を表1中に示す。カテーテル材料を評価するために使用した3つのパルス・シーケンスは

以下のようなものであった：

(1) T1シーケンス：TR/TE、300/15/fr (フラクショナル/エコー)、16KHz、22cm視野、10mmスライス厚、スライス間スリップ無し、256×256マトリックス、1NEX。

(2) T2 (スピン・エコー) ・シーケンス：TR/TE、2500/20/80、16KHz、22cm視野、10mmスライス厚、256×256マトリックス、1NEX。

(3) GRASS (グラジエント・エコー) ・シーケンス：TR/TE、133/5/フラ

クシヨン・エコー、60°先端角、16KHz、22cm視野、10mmスライス厚、ギャップ無し、256×256マトリックス、2 NEX。

表 1

パルス・ シーケンス	シグナル強度				
	カテテル				
	対 照	# 1	# 2	水	空 気
T1	145.0±48.9	158.0±39.0	154.9±31.8	524.8±19.7	8.7±5.2
T2(1回目)	810.0±239.1	841.1±151.2	897.3±137.2	1751.1±11.9	9.8±4.9
T2(2回目)	650.2±205.9	705.1±141.2	730.0±113.5	1495.9±12.4	10.4±6.0
GRASS	208.1±136.4	249.9±109.0	264.0±80.3	670.6±13.3	6.3±4.1

対照を上廻るシグナル強度における9%増加が、T1シーケンスにおいて測定された。対照を上廻るシグナル強度における12%増加が、スピン・エコー・シーケンスの2回目のエコーについて測定された。対照を上廻るシグナル強度における27%増加がGRASSシーケンスについて測定された。これらのデータは、シグナル強度が、カテテル壁のポリエチレン構造中に常磁性イオン粒子を含むことにより増加されるということを示している。

実施例 2

1 μ m未満の平均粒子サイズをもつ酸化鉄 (Fe_2O_3) 粒子を、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, 53201から得て、そして実施例1の手順に従って、1重量%、0.5重量%、及び0.1重量%の濃度において1mmの直径をもつポリエチレン・チューブ材料中に均一にエクストルードした。同一の直径及び組成をもつが酸化鉄を含まないチューブ材料もエクストルードした。酸化鉄を含む及び含まないチューブ材料の束を、実施例1の手順に従って、1.5 T（水中に浸められた）において走査した。

これらの結果を以下の表2中に示す。シグナル強度は、0.1%酸化鉄チューブ材料について最高であり、対照チューブ材料よりも47%高かった。他の2つの濃度は、その壁内でより高い濃度におけるその酸化鉄粒子の増加T2効果のために、それぞれ、より低いものであった（ B_0 に平行なチューブ材料だけ）。高いシ

グナル強度が、その B_0 （静磁場）に対して平行及び垂直な方向の両方において見られた。これらのシグナル強度は、それらのチューブが上記磁場に対して垂直であったとき、僅かに低かった。これは、Rubin et al. (1990) , 前掲中に記載されたような増加された磁化率現象に依るかもしれない。

表 2

B ₀ 方向に対して	シグナル強度			
	0.1%	0.5%	1.0% 対照	
平 行	77.6 ± 20.8	69.7 ± 23	59.4 ± 23.1	52.7 ± 13.4
垂 直	68.7 ± 23.0	57.0 ± 16.5	56.7 ± 23.0	58.2 ± 16.6

$T1 = 300 / 15 (Tr / TE)$, 1.5 Tesla

実施例3

実施例2の手順に従って、ポリエチレン・チューブ材料をエクストルドし、このチューブ材料は、直径3インチ(7.6cm)をもち、

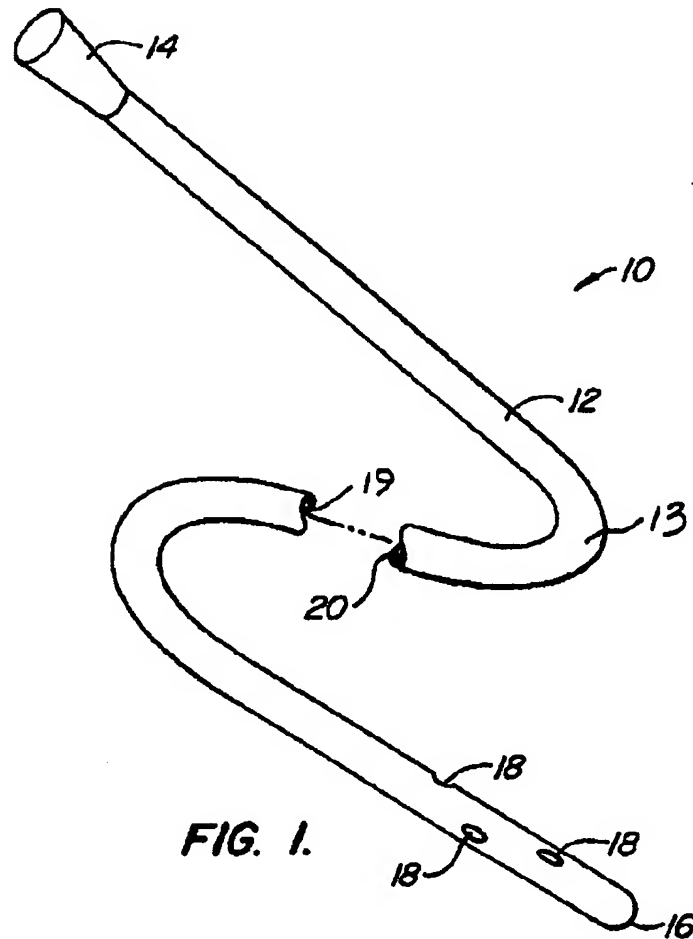
そして0.5w/w%の濃度においてその中に均一に分散された（平均粒子サイズ80nm）の酸化鉄粒子を含んでいた。同一のチューブ材料であるが直径4インチ(10.2cm)のものもエクストルドした。同一組成をもつが酸化鉄粒子を含まないチューブ材料を、対照として同様に調製した。このチューブ材料のそれぞれの試料を、試験管内の水の中に懸濁し、そして軸MRI走査を得た。これらの試料を、静磁場(B_0)に平行な長軸の方向にした。上記3試料のフォトラジオグラフを図3中に示す。（白抜き矢印により示される、写真中上にある）対照チューブ材料、（矢印なし、左の）酸化鉄を含む3インチのチューブ材料、及び（右の、黒い矢印の）酸化鉄を含む4インチのチューブ材料のMR画像を示す。その壁内に酸化鉄造影剤を含むカテーテルの中心の水は、増加されたシグナル強度（長い白い矢印より示された白い点、4インチのチューブ材料）をもち、そして水シグナル強度における同様の増加がそのチューブ材料の周囲に見られる（黒い矢印）。実際のチューブ材料の壁は、長い白い矢印の頭により横切られる黒い構造として見られる。同様の発見が、酸化鉄を含む3インチのチューブ材料においても見られる。（その壁内に酸化鉄造影剤を含まない）対照チューブ材料の周囲の水は、そ

これらの壁内に含まれた造影剤媒質を含むチューブ材料の表面の周りの水よりもかなり低いシグナル強度をもつ。

これらのMRI画像は、T1 荷重パルス・シーケンス (TR/TE、300/15、256×256、2 NEX、16KHzバンド幅) を用いて1.5 Teslaにおいて得られた。

本発明をこれまで、理解の明確さを目的として説明及び実施例によりいくぶん詳細に記載してきたが、特定の変更及び修正を添付クレームの範囲内で行うことができることは自明であろう。

【図1】



【図2】

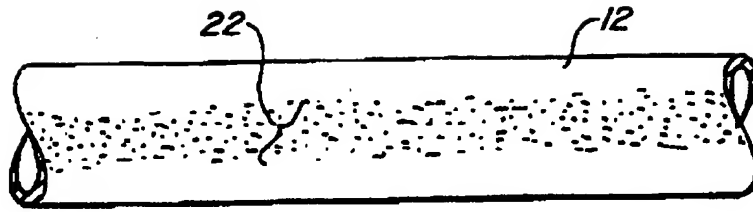


FIG. 2.

【図3】

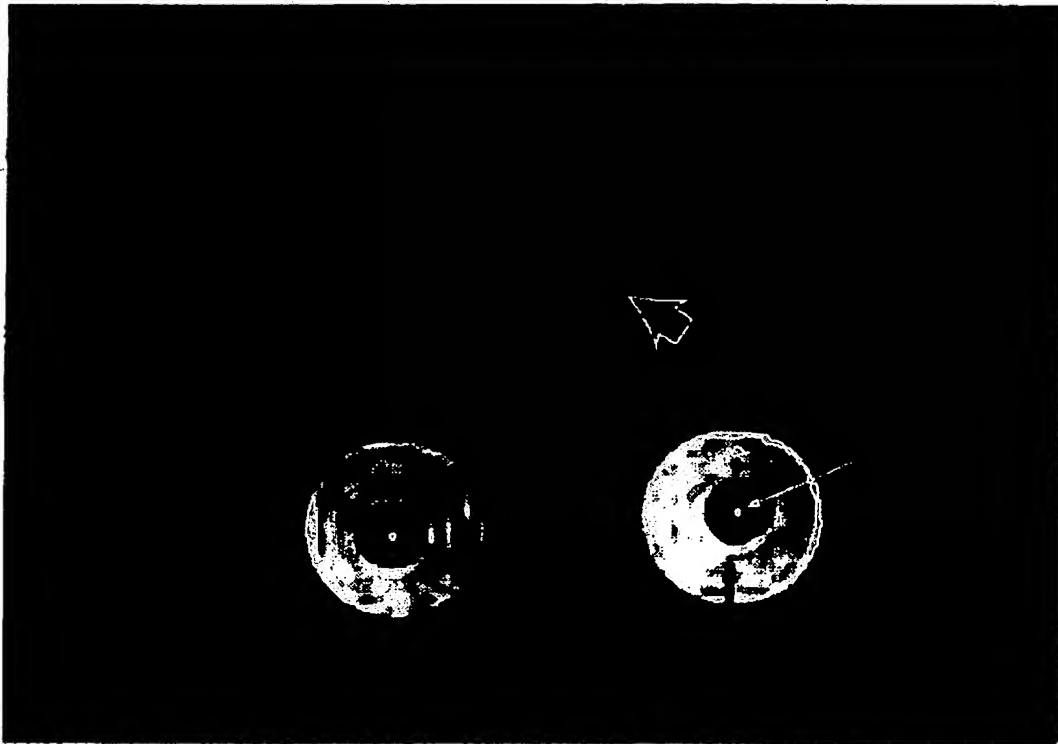


FIG. 3.

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1994年10月19日

【補正内容】

2. 背景技術の説明

MRIを強化するために強磁性材料を取り込んだ医療材料は、Rubin et al. (1990) Inves. Radiol. 25:1325-1332, 及び米国特許第5,154,179号及び第4,989,608号中に記載されている。Rubin et al. は、強磁性材料を含む上記のようなカテーテルの磁気画像が、そのカテーテルが磁場に平行に配向されたときに強化されないということを開示している。'179及び'608特許は、このような画像形成をさらに強化するためにカテーテルの管腔内に常磁性剤を取り込んだ水溶液又はゲルを導入することについて、さらに記載している。米国特許第5,122,363号は、MRIにおける画像増白剤又は画像造影剤としてゼオライトにより包まれた常磁性イオンの使用について記載している。上記特許のそれぞれの開示の全てを引用により本明細書中に取り込む。さらに、Contrast Agents, Barry L. Engelstad and Gerald L. Wolf, in MRI, C.V. Mosby, St. Louis, Chapter 9, pages 161-181 (1988) は、肝腫瘍の強調 (highlighting) のための超常磁性粒子の使用について記載している。MRI造影剤としての超常磁性及び他の酸化鉄粒子の使用は、Fahlvik et al. (1993) JMRI3:187-194, 及びChambron et al. (1993) Magn-Reson. Imaging 11:509-519中に記載されている。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の原理に従って構築された、フレキシブル・ポリマー本体を含んで成るサンプル排出又は灌流カテーテルを表す。

図2は、図1のカテーテルの断面を表し、常磁性イオン又はイオン粒子が、その全体に均一に分散されるよりも軸ストライプ内に濃縮されている。

図3は、対照チューブ材料（上、白抜き矢印）、酸化鉄を含む3インチ・チューブ材料（左、矢印無し）、及び酸化鉄を含む4インチ・チューブ材料（右、黒矢印）の、磁気共鳴画像形成下のフォトラジオグラフである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: I Application No.

PCT/US 94/04011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61M25/01 A61L29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61M A61L A61K G01R

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4 989 608 (RATNER) 5 February 1991 cited in the application see abstract see column 2, line 1 - line 8 see column 2, line 34 - line 40 see column 4, line 12 - column 6, line 34 see column 9, line 19 - line 49; figures 1-9	1-11,16, 17, 19-21, 26-32, 40-67
Y	---	12-15, 18,22-25
	---	---

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 1994

Date of mailing of the international search report

12.08.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Michels, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: Application No.
PCT/US 94/04011

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,92 10213 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 25 June 1992 cited in the application see page 1, line 5 - line 12 see page 3, line 3 - line 10 see page 4, line 1 - page 7, line 9 see page 10, line 1 - page 11, line 7; example 1 ---	12-15, 18,22-25
A	WO,A,87 04080 (LONGMORE) 16 July 1987 see page 1, line 3 - line 8; claim 1; figures 1,2 -----	1-11, 33-35, 40-52, 56,57,60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 94/04011

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 33-39 & 68-75.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See Rule 39.1 (iv) PCT
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 94/04011

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4989608	05-02-91	US-A- 5154179	13-10-92
WO-A-9210213	25-06-92	US-A- 5122363	16-06-92
		AU-A- 9144291	08-07-92
		CA-A- 2095832	08-06-92
		EP-A- 0560910	22-09-93
		US-A- 5277896	11-01-94
WO-A-8704080	16-07-87	EP-A- 0253846	27-01-88
		JP-T- 63502487	22-09-88
		US-A- 4827931	09-05-89

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)